

**ORGANISCHE BEFUNDE BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN
UND EINER KONTROLLGRUPPE IN BEZIEHUNG ZU
PSYCHOPATHOLOGIE UND KRANKHEITSVERLAUF**

MARTHA ERTL

1985

*Diss
München*

Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

ORGANISCHE BEFUNDE BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN UND EINER
KONTROLLGRUPPE IN BEZIEHUNG ZU PSYCHOPATHOLOGIE UND
KRANKHEITSVERLAUF

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Martha Ertl aus München im Jahr 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 05. 1986

I N H A L T

	Seite
1. E I N L E I T U N G	5
2. T H E O R E T I S C H E R T E I L	9
2.1 Der Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis. .	9
2.2 Der β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis	10
2.3 Zellzahl und Eiweiß im Liquor cerebrospinalis. .	13
2.4 Die Beurteilung des Schädel Computertomogramms .	14
3. M A T E R I A L u n d M E T H O D I K	16
3.1 Krankengut	16
3.1.1 Diagnosen nach I.C.D.-Nummern.	16
3.1.2 Geschlecht und Alter	17
3.1.3 Medikamentöse Behandlung	18
3.1.4 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.	18
3.1.5 Krankheitsdauer.	18
3.2. Durchgeführte Untersuchungen	19
3.2.1 Lumbalpunktion	19
3.2.2 Computertomogramm des Schädels	20
3.2.3 Psychopathologische Befunderhebung mittels BPRS (brief psychiatric rating scale).	21
3.3 Statistische Auswertung.	21

	Seite
3.4 Unterteilung des endogen depressiven	
Patientengutes:	24
3.4.1 anhand organischer Befunde	24
3.4.2 anhand der Psychopathologie.	24
4. E R G E B N I S S E.	26
4.1 Unterschiede zwischen endogen depressiven	
Patienten und der Kontrollgruppe	26
4.1.1 Alter.	26
4.1.2 Liquoreiweiß	26
4.1.2.1 Liquorgesamteiweiß	26
4.1.2.2 Liquoralbumin.	28
4.1.2.3 Liquor- α - und β -Globuline.	28
4.1.2.4 Liquor γ -Globulin.	29
4.1.3 Zellzahl im Liquor	29
4.1.4 Liquorhormone.	29
4.1.4.1 β -Endorphin.	29
4.1.4.2 Cortisol	32
4.1.5 Schädel-Computertomogramm.	32
4.2 Beziehungen zwischen organischen und klinischen	
Variablen bei dem endogen depressiven	
Patientenkollektiv	34
4.2.1 α_1 -Globulinfraktion und Psychopathologie . . .	36
4.2.2 Dauer des stationären Aufenthaltes und	
Liquor- γ -Globulin	36

	Seite
4.2.3 β -Endorphinspiegel im Liquor und BPRS	
"Subscore" ACTV (activation)	36
4.2.4 Cortisolspiegel im Liquor und BPRS "Subscore"	
ANDP (anxiety and depression)	39
4.3 Unterteilung des endogen depressiven	
Patientenkollektivs:	39
4.3.1 anhand organischer Befunde	39
4.3.2 anhand der Psychopathologie.	41
 5. D I S K U S S I O N	
5.1 Vergleich organischer Befunde von dem	44
endogen depressiven Patientenkollektiv und	
der Kontrollgruppe.	45
5.1.1 Liquoreiweiß und Zellzahl im Liquor	45
5.1.2 β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis.	47
5.1.3 Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis.	49
5.1.4 Schädel-Computertomogramm	51
5.2 Beziehung zwischen organischen- und klinischen	
Variablen bei den endogen depressiven Patienten	53
5.2.1 γ -Globulinfraktion im Liquor und Psycho-	
pathologie.	53
5.2.2 γ -Globulinfraktion im Liquor und stationäre	
Aufenthaltsdauer.	53
5.2.3 β -Endorphinkonzentration im Liquor und der	
BPRS "Subscore" ACTV (activation)	54

	Seite
5.2.4 Cortisolkonzentration im Liquor und Depression	55
6. ZUSAMMENFASSUNG	56
7. LITERATURNACHWEIS	58
8. DANKSAGUNG	67
9. LEBENS LAUF	68

1. E I N L E I T U N G

Das Krankheitsbild der endogenen Depression ist seit langem bekannt. Die Kenntnisse zur Ätiologie dieser Erkrankung sind aber bisher nur sehr begrenzt. Die Hoffnungen auf ein vertieftes Verständnis der affektiven Psychosen gehen unter anderem von biochemisch - biologischen Befunden aus. Sie nahmen ihren Anfang mit der "Katecholamin-Theorie der affektiven Psychosen", die Schildkraut (44) formulierte. Demnach ist die Depression auf einen Mangel an Katecholaminen, insbesondere Noradrenalin, an den Rezeptoren der Synapsen bestimmter neuronaler Systeme zurückzuführen. Umgekehrt besteht demnach bei manischen Phasen ein Exzess dieser Amine.

Mit fortschreitender Kenntnis der neuro-endokrinologischen Vorgänge im zentralen Nervensystem haben sich die stoffwechsel-physiologischen Theorien der Affektpsychosen von der einseitigen Betrachtung des Noradrenalins zu einer Berücksichtigung der vielfältigen Neurotransmitter-Systeme und ihrer Interaktionen ausgeweitet; zum Beispiel hat man dem Serotonin eine ähnliche Rolle wie dem Noradrenalin zugewiesen (29).

Ein weiterer Schritt war die Erkenntnis, daß bei depressiven Patienten der Cortisolgehalt im Plasma und Liquor stark erhöht ist (43). Die Ausschüttung dieses Hormons läßt sich, im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen, nicht regelmäßig durch das Steroid Dexamethason unterdrücken (10).

Die Regulation der Cortisol-Sekretion wird unter anderem durch die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin beeinflusst.

Ein Mangel dieser Neurotransmitter an den Synapsen könnte mit den erhöhten Cortisolspiegeln zusammenhängen (9,29,43).

Eine Stütze dieser Theorie ist die Erfahrung, daß die tri- und tetracyclischen Antidepressiva den Rücktransport der Neurotransmitter Noradrenalin (z.B. Maprotilin) und Serotonin (z.B. Clomipramin) an den Synapsen in die präsynaptische Nervenzelle hemmen (20).

Neben diesen biochemischen Variablen wurden auch hirnorganische Parameter dahingehend untersucht, ob sie bei endogen depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert sind.

So ist in mehreren Untersuchungen bei depressiven Patienten eine Erweiterung des Ventrikelsystems festgestellt worden (24,27,41,45). Diese Erweiterung korrelierte aber nicht mit psychopathologischen oder anderen klinischen Variablen und ist nach bisheriger Erkenntnis unspezifisch. Außerdem wurden Proteine und Zellzahl im Liquor endogen depressiver Patienten bestimmt; in zwei von drei Studien wurde eine Erhöhung der γ -Globuline beobachtet (14,17,22).

Ziel der vorliegenden Studie ist zum einen die Untersuchung, ob endogen depressive Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bestehend aus neurotischen und psychopathischen Patienten, sich im Bezug auf Liquorspiegel von β -Endorphin und Cortisol unterscheiden.

Zum anderen werden die folgenden organischen Variablen der beiden Patientenkollektive verglichen:

- Liquorgesamteiweiß
- Liquoralbumin
- α_1 -Globulin
- α_2 -Globulin
- β_1 und β_2 -Globulin
- γ -Globulin
- Zellzahl im Liquor
- β -Endorphin im Liquor
- Cortisol im Liquor
- Computertomogramm des Schädels

Zusätzlich wird geprüft, ob die ermittelten Variablen innerhalb der Gruppe endogen depressiver Patienten mit psychopathologischen Befunden und der stationären Aufenthaltsdauer korrelieren.

2. T H E O R E T I S C H E R T E I L

2.1. Der Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis

Cortisol ist ein Steroidhormon, das vor allem in der Nebennierenrinde synthetisiert wird und dessen Ausgangssubstanz das Cholesterin ist. Dieses wird in den Mitochondrien durch Abspaltung der Seitenkette zwischen den C-Atomen 20 und 22 mit Einführung einer Ketogruppe am C-Atom 20 in Pregnonolon umgewandelt. Durch die Einführung einer Hydroxylgruppe in Position 17 wird der Weg für die Biosynthese von Cortisol und Cortison, den beim Menschen wichtigsten Corticoiden, eingeleitet.

Sachar et al. (43) haben 1976 gefunden, daß im Serum endogen depressiver Patienten das Cortisol erhöht ist. Aus seiner Arbeit geht hervor, daß die Ursache dafür nicht in der Nebennierenrinde liegt, sondern wahrscheinlich mittels neuroendokriner Mechanismen im limbischen System zu erklären ist.

Diese Befunde wurden von Carrol et al. (10, 11) unterstützt, die beschreiben, daß bei depressiven Patienten oft die Suppression des Cortisolspiegels durch das künstliche Steroid Dexamethason nicht in dem Maße möglich war wie bei gesunden Probanden.

Dieser relativ einfach durchzuführende Test wurde mittlerweile in zahlreichen Untersuchungen angewandt. Es wurde weitgehend bestätigt, daß bei einem erheblichen Teil depressiver Patienten der Cortisolspiegel im Serum durch Dexamethason nicht supprimiert wird (2,7,9,10,16,23,47).

Allerdings wurden Spezifität und Selektivität des Tests im Vergleich zu den Angaben von Carrol et al. (9,10,11) als geringer beurteilt (6,21,23). Insbesondere scheint der Test differentialdiagnostisch ohne Bedeutung zu sein, für eine prognostische Beurteilung hingegen ist er durchaus hilfreich. Die Mehrzahl der oben aufgeführten Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Depression und erhöhter Cortisolsekretion behandeln, beruhen auf Messungen im Plasma oder Serum; Bestimmungen der Cortisolsekretion im Liquor liegen kaum vor.

- 2.2 Der β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis
Ausgehend von der Überlegung, daß für die an einzelnen Neuronen nachgewiesenen Opiatrezeptoren auch körpereigene Substanzen existieren müßten, fand man die endogenen Morphine, die sogenannten Endorphine.
Bei der Sequenzanalyse dieser Peptide stellte sich heraus, daß sie Teilsequenzen des - aus 91 Aminosäuren bestehenden - lipotropen Hormons (oder β -Lipotropins) bilden:

Alle beginnen mit Position 61, so die

└-Endorphine (61-76)

β-Endorphine (61-91)

γ-Endorphine (61-71)

└-Endorphine (61-87)

Diese Peptide , unter denen das wichtigste und am besten untersuchte wohl das β-Endorphin ist, findet man vor allem in der Pars intermedia der Hypophyse, daneben auch in anderen Hirnarealen und im Liquor cerebrospinalis. Ebenso sind sie im Serum nachzuweisen.

Die kleinsten Moleküle mit Opiataktivität sind die Enkephaline, auf die aber hier nicht näher eingegangen wird.

Die bisher in der Literatur wiedergegebenen Befunde von Opiat - bzw. β-Endorphinkonzentration bei endogen depressiven Patienten sind sehr kontrovers:

Terenius et al. (46) fanden eine Erhöhung der Opiataktivität im Liquor, allerdings war die Fallzahl gering. Dieses Resultat konnte von Naber et al. (32,33) nicht gestützt werden, da die Gruppe bei einer größeren Anzahl von depressiven Patienten keine Erhöhung des Opiatspiegels im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellte. Der ebenfalls untersuchte β-Endorphinspiegel zeigte auch keine Abweichung vom Normalkollektiv.

Auch die Studie von Gerner et al. (18) stimmte damit überein, daß depressive Patienten keine veränderten β -Endorphinspiegel im Liquor aufweisen. Es sollte erwähnt werden, daß bei einer geringen Patientenzahl im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose während der manischen Phase, gegenüber der depressiven Phase der β -Endorphinspiegel erhöht war (33).

Brambilla et al. (5) und Risch et al. (42) beschrieben bei endogen depressiven Patienten einen erhöhten β -Endorphinspiegel im Plasma.

Alle anderen Studien ,die sich mit diesem Gebiet befaßten, gaben keinen Hinweis auf eine Erhöhung des β -Endorphinspiegels im Plasma oder Serum von endogen depressiven Patienten (1,15,24,33).

Die Gruppe Nagel et al. (37) fand eine signifikante Erniedrigung des β -Endorphinspiegels bei Patienten mit einer manisch-depressiven Psychose. Allerdings waren alle diese Patienten mit Thymoleptika behandelt.

Die Patienten, die medikationsfrei waren, wiesen keine Erniedrigung des β -Endorphinspiegels auf.

2.3 Zellzahl und Eiweiß im Liquor cerebrospinalis

Hierzu gibt es nur wenige Veröffentlichungen.

Das Augenmerk wurde dabei vor allem auf das Gesamteiweiß und das γ -Globulin gerichtet.

Die Gruppe Hunter et al. (22) hat 1969 den Liquor von 256 psychiatrischen Patienten untersucht.

Dabei zeigten 68 Probanden Auffälligkeiten im Liquor bezüglich dem Gesamteiweiß und der Elektrophorese; hiervon litten 17 Patienten an einem depressiven Syndrom.

Bei dem depressiven Patientenkollektiv, das aus Personen im Alter von 18-55 Jahren bestand, fand man ein erhöhtes Gesamteiweiß und/oder γ -Globulin.

Die Zellzahl im Liquor war unauffällig.

Auch zwei andere Arbeiten (14,17) haben erhöhte γ -Globuline bei depressiven Patienten nachgewiesen.

Die Fallzahlen waren jedoch bei allen drei Veröffentlichungen mit 17, 14 und 5 Patienten relativ klein, so daß die Ergebnisse nicht als beweisend angesehen werden können.

Da dieses Gebiet noch wenig erforscht ist, können nur Vermutungen angestellt werden.

2.4 Die Beurteilung des Schädel-Computertomogramms

Pearlson et al. (39) war eine der ersten Gruppen, die 1981 bei ihren Untersuchungen fand, daß von 16 jüngeren Patienten, die an einer endogenen Depression litten, 2 vergrößerte Ventrikel und 2 eine Verbreiterung der sulci cerebri im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwiesen.

Auch Targum et al. (45) kamen 1982 bei ihrer Studie zu dem Ergebnis, daß von 20 depressiven Patienten 5 vergrößerte Ventrikel zeigten.

Eine Bestätigung dieser Arbeiten erbrachten die Untersuchungen von Luchin et al. (27) und eingeschränkt auch Rieder et al. (41), der schizophrene mit depressiven Patienten verglichen hat. Beide Gruppen zeigten eine Abweichung von den Normwerten, wie sie für gesunde Personen gelten.

Von Interesse ist auch die Arbeit von Kellner et al. (24), die einen Zusammenhang zwischen Cortisolhypersekretion, wie sie auch für die depressive Erkrankung angenommen wird, und CT-Veränderungen gefunden hat. Je höher die Cortisolsekretion desto größer soll nach Kellner et al. die Ventrikel-erweiterung sein. Allerdings untersuchte die Gruppe nur 10 manisch-depressive Patienten.

Die Aussagekraft ist wegen der relativ geringen Fallzahl dieser Studien (16-20 Patienten) nicht sehr groß. Es kann zwar angenommen werden, daß eine Verbindung zwischen der Depression und CT-Veränderungen besteht, aber um den endgültigen Beweis zu erbringen, bedarf es noch weiterer Forschung.

3. M A T E R I A L und M E T H O D I K

3.1 Krankengut

19 an einer endogenen Depression erkrankte Patienten und 19 Patienten mit Neurosen und Psychopathien als Kontrollkollektiv sind Gegenstand dieser Studie.

Die genannten Patienten wurden durch den Hausarzt oder einen Facharzt in den Jahren 1981/82 in die Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München überwiesen und dort stationär behandelt.

3.1.1 Diagnosen nach ICD-Nummern

Die Diagnose wurde nach den Kriterien der "International Classification of Diseases (ICD)" von dem behandelnden Arzt gestellt. Außerdem erfolgte eine Überprüfung durch einen erfahrenen Psychiater. Dies führte zu einem Ausschluß von 14 Patienten, bei denen die Diagnose nicht als gesichert galt.

Von den endogen depressiven Patienten hatten:

15 die ICD-Nr.: 296.1

3 die ICD-Nr.: 296.3

1 die ICD-Nr.: 296.5

Von den psychopathischen Patienten des Kontrollkollektivs hatten:

1 die ICD-Nr.: 301.3

2 die ICD-Nr.: 301.5

2 die ICD-Nr.: 301.7

1 die ICD-Nr.: 301.8

1 die ICD-Nr.: 301.9

Von den neurotischen Patienten des Kontrollkollektivs hatten:

3 die ICD-Nr.: 300.1

1 die ICD-Nr.: 300.3

1 die ICD-Nr.: 300.4

1 die ICD-Nr.: 300.5

1 die ICD-Nr.: 300.6

1 die ICD-Nr.: 300.7

1 die ICD-Nr.: 300.8

1 die ICD-Nr.: 306.4

1 die ICD-Nr.: 309.1

1 die ICD-Nr.: 309.2

3.1.2 Geschlecht und Alter

Das endogen depressive Patientenkollektiv setzte sich aus 7 Frauen und 12 Männern zusammen.

Das mittlere Alter lag bei 50,8 Jahren ($\pm$ 11,9 Jahre).

Die Kontrollgruppe bestand aus 8 Frauen und 11 Männern.

Das durchschnittliche Alter betrug 36,3 Jahre ($\pm$ 14,3 Jahre).

3.1.3 Medikamentöse Behandlung

13 der an einer endogenen Depression erkrankten Patienten wurden mit Antidepressiva und Neuroleptika behandelt, 6 von ihnen blieben ohne Pharmaka. Von der Kontrollgruppe standen ebenfalls 13 Patienten unter Antidepressiva- und Neuroleptika-Therapie, 6 von ihnen waren medikationsfrei.

3.1.4 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Die an einer endogenen Depression erkrankten Patienten befanden sich zwischen 23 und 187 Tagen in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München, mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 60 Tagen ($\pm$ 44 Tage).

Die Patienten der Kontrollgruppe hielten sich zwischen 7 und 111 Tagen im Krankenhaus auf und blieben im Durchschnitt 47 Tage ($\pm$ 31 Tage).

3.1.5 Krankheitsdauer

Diese reichte bei den an einer endogenen Depression erkrankten Patienten von 4 Monaten bis 40 Jahre. Der Mittelwert lag bei 8,6 $\pm$ 10,7 Jahren.

Die Patienten des Kontrollkollektivs waren von 0 bis 30 Jahre krank, die mittlere Krankheitsdauer betrug 5,3 $\pm$ 8,4 Jahre.

3.2 Durchgeführte Untersuchungen

3.2.1 Lumbalpunktion

Die Punktion erfolgte innerhalb der ersten 2 bis 5 Tage nach Aufnahme in die Klinik. Dabei waren 13 an einer endogenen Depression erkrankte Patienten mit Antidepressiva und Neuroleptika behandelt, 6 von ihnen blieben unbehandelt.

Von der Kontrollgruppe standen ebenfalls 13 Patienten unter Antidepressia- und Neuroleptika-Therapie, 6 von ihnen waren medikationsfrei.

Die Lumbalpunktion wurde immer vormittags um 9⁰⁰ Uhr am liegenden Patienten durchgeführt. Der Liquor wurde in verschiedenen Röhrchen entnommen und die Bestimmungen wurde in standardisierter Röhrchenreihenfolge durchgeführt:

Glas 1: Ermittlung der Zellzahl

Glas 2: Ermittlung des Eiweißes

Glas 3: Ermittlung von Hormonen

Im Labor wurden folgende Liquor-Parameter bestimmt:

- Zellzahl ($1/3/\text{mm}^3$) mittels Fuchs-Rosenthalkammer
- Gesamteiweiß (mg%) mittels Cu-Folin-Methode nach Rieder
- Liquorelektrophorese (rel.%):
 - Albumin
 - α_1 -Globulin
 - α_2 -Globulin
 - $\beta_1 + \beta_2$ - Globulin
 - γ -Globulin

- Liquorhormone
- Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)
- β -Endorphin ($\text{pg}/0,1\text{ml}$)

Die Bestimmung der Liquorhormone erfolgte durch den Radioimmunoassay (RIA). Das Prinzip des RIA beruht auf der kompetitiven Verdrängung des natürlichen Agens durch ein künstliches, radioaktiv markiertes, an der Bindung eines spezifischen Antikörpers.

Nach der Trennung der gebundenen radioaktiven Substanz von der ungebundenen (Ausfällung mit Aktivkohle) kann anhand von Radioaktivitätsbestimmungen der Proben in einem Tracer und Vergleich mit einer Standardlösung bekannter Konzentration die Konzentration des natürlichen Agens errechnet werden.

3.2.2 Computertomogramm des Schädels

Die Untersuchung erfolgte als sogenannter Nativ-Scan, d.h. ohne Kontrastmittelinjektion.

Die Ebenen wurden nach der Deutschen Horizontalen im Abstand von 8 mm gelegt. Eine genaue patientenbezogene Analyse der CT-Bilder erfolgte nicht.

Es wurde die neuroradiologische Befunderhebung zur Auswertung herangezogen, dabei dienten Skalen von 1 bis 3 der Beurteilung, wobei galt:

1 = normal, 2 = grenzwertig, 3 = abnorm.

3.2.3 BPRS

Am Tage der Liquorentnahme wurden die psychopathologischen Symptome des Patienten mittels "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS, J.E. Overall und D.R. Gorham, 1962), (38) von dem behandelnden Arzt beurteilt. Anschließend folgte eine Überprüfung durch einen erfahrenen Psychiater.

Diese 18 Items umfassende Skala bestimmt neben dem "Gesamtscore" folgende "Subscores":

- ANDP: Angst und Depression (anxiety and depression)
- ANER: Anergie (anergy)
- THOT: Denkstörung (thought disorder)
- HOST: Feindseligkeit (hostility)
- ACTV: Aktivierung (activation)

3.3 Statistische Auswertung

Grundlage der vorliegenden Analyse sind Liquorbefunde, und CT-Befunde, des weiteren Beurteilungen zur Psychopathologie mittels BPRS, Daten zu Person und Diagnose, sowie Erfassung der Medikation während des letzten psychiatrisch-stationären Aufenthaltes.

Alle erhaltenen Werte wurden für eine EDV-Auswertung auf Datenerfassungsbögen übertragen.

Die Daten des Erfassungsbogens (Abb. 1) wurden im Computer des Psychologischen Labors in der Psychiatrischen Universitätsklinik München gespeichert.

DATENERFASSUNGSBOGEN: LIQUOR UND PSYCHOSE

Pat.-Nr.		1
Geschlecht (1 = männl., 2 = weibl.)		2
Alter (vollend. Lebensj.)		3
Diagnose (I.C.D.-Nr.)		4
Zahl d. psychiatr.-stat. Behandl.		5
Krankheitsdauer (Monate)		6
Dauer d. medikamentösen Behandl. (Monate)		7
Alter bei Lumbalpunktion (Jahre)		8
Medikation (Art)		9
Dosierung d. Medikation bei LP (mg)		10
Dosierung d. Medikation ca. 2Wo. vor LP (mg)		11
LIQUORBEFUND		
Gesamteiweiß (10-35mg%)		12
Zellzahl (1/3/mm ³)		13
Liquorelektrophorese (rel.%)		
Vorfraktion (1,7-6,8rel.%)		14
Albumin (59,5-69,5 rel.%)		15
α_1 -Globulin (2,2-3,3 rel.%)		16
α_2 -Globulin (3,7-5,4 rel.%)		17
β_1 -Globulin		18
β_2 -Globulin (11,2-15,6 rel.%)		19
γ -Globulin (8,1-10,2 rel.%)		20
Beurteilung d. Liquorbefundes (1 = o.B., 2 = nicht o.B.)		21
Liquorhormone		
Cortisol (μ g/100ml)		22
β -Endorphin (pg/0,1ml)		23

Abb. 1a: Datenerfassungsbogen, Blatt 1

Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage).		19
CT (1 = normal, 2 = grenzwertig, 3 = abnorm).		20
BPRS (brief psychiatric rating scale)		
Total score.		21
ANDP (bestehend aus den Items 1,2,5,9).		22
ANER (bestehend aus den Items 3,13,16,18)		23
THOT (bestehend aus den Items 4,8,12,15).		24
HOST (bestehend aus den Items 10,11,14)		25
ACTV (bestehend aus den Items 6,7,17)		26

Abb. 1b: Datenerfassungsbogen, Blatt 2

Der Vergleich zwischen den Patientengruppen erfolgte mittels Student's, t-Test.

Die Ermittlung der Beziehung einzelner Variabler untereinander wurde mit Hilfe des Spearman's Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

3.4 Unterteilung des endogen depressiven Patientengutes:

3.4.1 anhand organischer Befunde

10 Patienten wiesen organische Auffälligkeiten in folgenden Parametern auf:

- Liquorgesamteiweiß > 60 mg%
- γ -Globulinfraktion > 12,0 rel.%
- Zellzahl im Liquor > 12/3/mm³

Patienten mit einem dieser 10 organischen Befunde wurden mit 9 Patienten verglichen, die in dieser Hinsicht unauffällig waren.

Es erfolgte ein Vergleich im Hinblick auf die Psychopathologie und die Aufenthaltsdauer in der Klinik.

3.4.2 anhand der Psychopathologie

10 Patienten, die im Rahmen des BPRS mehr als 12 Punkte auf dem ANDP "Subscore" aufwiesen, wurden als stark depressiv eingestuft.

Diesen wurden 9 Patienten mit weniger als 12 Punkten auf dem "Subscore" ANDP gegenübergestellt.

Diese Unterteilung erfolgte aufgrund klinischer Erfahrung eines geschulten Psychiaters und nicht aus statistischen Erwägungen.

Es sollte ermittelt werden, ob statistisch signifikante Unterschiede im Alter, in der Erkrankungsdauer und in folgenden klinischen Parametern bestehen:

- Liquorgesamteiweiß
- Albuminfraktion rel. %
- γ -Globulinfraktion rel. %
- Cortisolspiegel im Liquor
- β -Endorphinspiegel im Liquor
- Computertomogramm des Schädels

4. E R G E B N I S S E

4.1 Unterschiede zwischen endogen depressiven Patienten und der Kontrollgruppe

Verglichen wurden 19 an einer endogenen Depression erkrankte Patienten, die im untersuchten Zeitraum zu 68% unter Antidepressiva- und Neuroleptika Therapie standen, mit einem Kollektiv, bestehend aus 19 Patienten mit Neurosen ($n = 13$) und Psychopathien ($n = 6$), die ebenfalls zu 68% mit Antidepressiva und Neuroleptika behandelt wurden.

4.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer endogenen Depression war mit $50,8 \pm 11,9$ Jahren höher, als das der Kontrollgruppe ($36,3 \pm 14,3$ Jahre). Es bestand ein signifikanter Unterschied:
 $t = 0,002$; $p < 0,05$

4.1.2 Liquoreiweiß

4.1.2.1 Liquorgesamteiweiß

Der Mittelwert der Patienten mit einer endogenen Depression lag mit $43,5 \pm 12,7$ mg% über dem des Kontrollkollektivs ($33,3 \pm 12,3$ mg%). Der Normalbereich liegt bei 10 - 35 mg%. Es bestand kein signifikanter Unterschied: $t = 0,020$, $p < 0,05$
(s. Abb. Nr. 2)

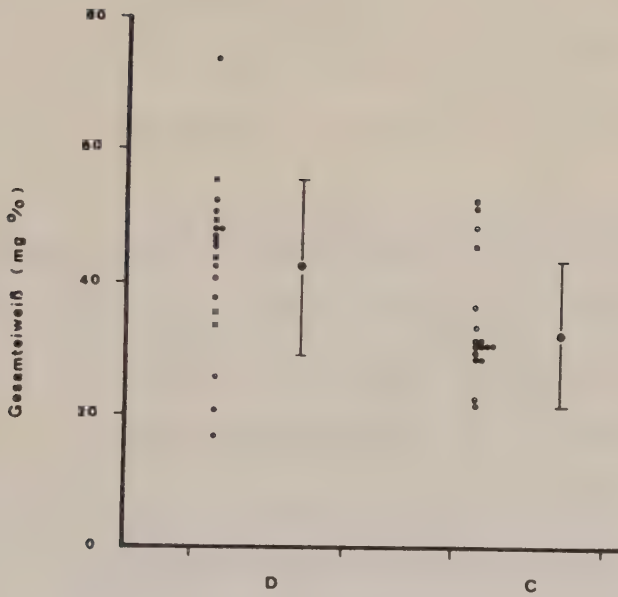


Abb Nr.2: Liquorgesamteiweiß von Patienten mit endogener Depression (D) und der Kontrollgruppe (C).

4.1.2.2 Liquoralbumin

Das Liquoralbumin betrug bei Patienten mit einer endogenen Depression durchschnittlich $61,1 \pm 3,4$ rel.%, der Mittelwert der Kontrollgruppe lag bei $61,1 \pm 2,9$ rel.%. Der Normalbereich liegt bei 59,5 - 65,5 rel.%.

Es bestand kein signifikanter Unterschied:

$$t = 0,946$$

4.1.2.3 Liquor- α_1 - und β -Globuline

Die an einer endogenen Depression erkrankten Patienten hatten mittlere α_1 -Globulinwerte von $4,0 \pm 0,7$ rel.%, die Kontrollgruppe von $3,9 \pm 0,7$ rel.%.

Der Normalbereich liegt bei 2,2 - 3,3 rel.%.

Es bestand kein signifikanter Unterschied:

$$t = 0,656$$

Die Mittelwerte der α_2 -Globuline lagen bei den Patienten mit einer endogenen Depression bei $5,3 \pm 0,9$ rel.%, in der Kontrollgruppe bei $5,0 \pm 0,5$ rel.%. Der Normalbereich liegt bei 3,7 - 5,4 rel.%.

Es bestand kein signifikanter Unterschied:

$$t = 0,195$$

Die Patienten mit einer endogenen Depression wiesen einen β_1 -und β_2 -Globulin-Mittelwert von $15,2 \pm 2,3$ rel.%, die Kontrollgruppe von $15,2 \pm 1,9$ rel.% auf. Der Normalbereich liegt bei 11,2 - 15,6 rel.%.

Es bestand kein signifikanter Unterschied:

$$t = 0,932$$

4.1.2.4 Liquor- γ -Globulin

Die γ -Globulinwerte im Liquor endogen depressiver Patienten lagen im Mittel bei $10,6 \pm 1,8$ rel.%, die der Kontrollgruppe bei $10,1 \pm 1,5$ rel.%. Der Normalbereich liegt bei 8,1 - 10,2 rel.%. Es bestand kein signifikanter Unterschied: $t = 0,321$
(s. Abb. Nr. 3)

4.1.3 Zellzahl im Liquor

Die Zellzahl im Liquor endogen depressiver Patienten war mit $19,9 \pm 68,9/3/\text{mm}^3$ gegenüber $5 \pm 4/3/\text{mm}^3$ der Kontrollpersonen erhöht. Der Unterschied war auf einen Patienten zurückzuführen, der $296/3/\text{mm}^3$ Zellen im Liquor und ein Gesamteiweiß von 62 mg% aufwies, aber keine Anzeichen für eine neurologische Grunderkrankung zeigte. Ohne Berücksichtigung dieses Patienten besteht zwischen beiden Kollektiven kein Unterschied: $t = 0,359$

4.1.4 Liquorhormone

4.1.4.1 β -Endorphin

Die β -Endorphinwerte lagen im Mittel bei $10,7 \pm 3,4$ pg/0,1ml im endogen depressiven Patientengut. In der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert $12,2 \pm 3,9$ pg/0,1ml. Es bestand kein signifikanter Unterschied: $t = 0,530$
(s. Abb. Nr. 4)

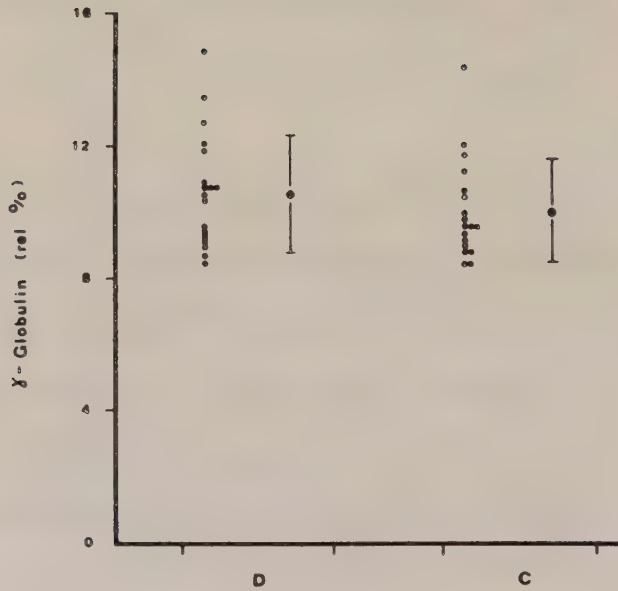


Abb. Nr.3: Liquor- γ -Globuline von Patienten mit einer endogenen Depression (D) und der Kontrollgruppe (C).

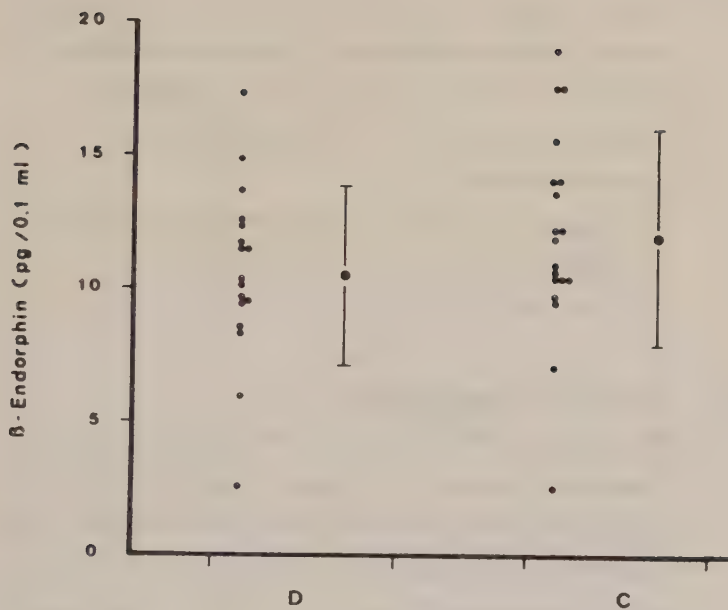


Abb. Nr.4: β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis
von endogen depressiven Patienten (D) und
der Kontrollgruppe (C).

4.1.4.2 Cortisol

Höhere Liquorcortisolwerte ließen sich bei den an einer endogenen Depression Erkrankten nachweisen. Der Mittelwert lag bei $0,67 \pm 0,35$ $\mu\text{g}/100\text{ml}$, im Gegensatz zu nur $0,49 \pm 0,23$ $\mu\text{g}/100\text{ml}$ bei den Kontrollpersonen.

Das Ergebnis lag aber unter dem Signifikanzniveau:

$t = 0,095$

(s. Abb. Nr.5)

4.1.5 Schädel-Computertomogramm

Ein normales CT des Schädels war bei 47% ($n = 7$; Durchschnittsalter: 48,9 Jahre) der Patienten mit einer endogenen Depression, ein grenzwertiger Befund bei 20% ($n = 3$; Durchschnittsalter: 56,3 Jahre) und ein abnormes CT bei 33% ($n = 5$; Durchschnittsalter: 54,8 Jahre) zu finden.

Allerdings lag nur bei 15 Patienten ein CT vor.

Der Mittelwert lag bei $1,9 \pm 0,9$, wobei 1 = normal, 2 = grenzwertig, 3 = abnorm.

Bei der Kontrollgruppe hatten 62% ($n = 8$; Durchschnittsalter: 31,2 Jahre) ein normales CT, 23% ($n = 3$; Durchschnittsalter: 46,6 Jahre) einen grenzwertigen Befund und 15% ($n = 2$; Durchschnittsalter: 40 Jahre) ein abnormes CT aufgewiesen.

Der Mittelwert betrug $1,9 \pm 1,6$.

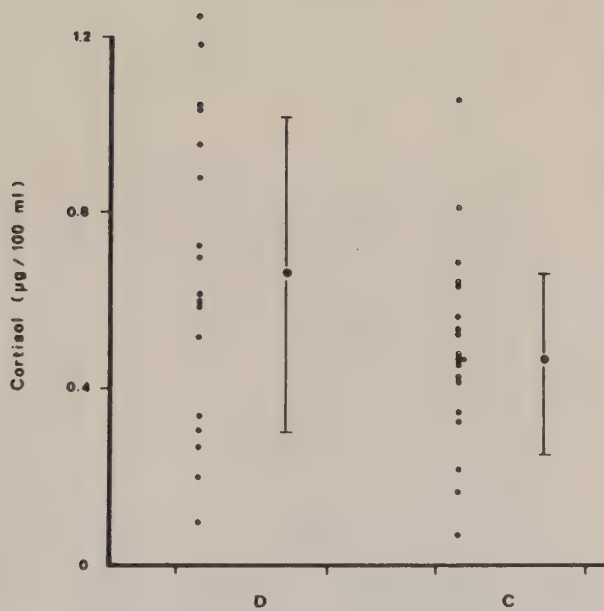


Abb. Nr.5: Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis von endogen depressiven Patienten (D) und der Kontrollgruppe (C).

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der CT-Beurteilung der endogen depressiven Patienten und der Kontrollgruppe:

$$t = 0,947$$

Eine Zusammenfassung der Befunde stellt Tab. Nr.1 dar.

4.2 Beziehungen zwischen organischen und klinischen Variablen bei dem endogen depressiven Patientenkollektiv

Die organischen Variablen:

- Liquorgesamteiweiß
- Albumin im Liquor
- α_1 -Globulin im Liquor
- α_2 -Globulin im Liquor
- γ -Globulin im Liquor
- Zellzahl im Liquor
- Cortisolspiegel im Liquor
- β -Endorphinspiegel im Liquor
- CT-Beurteilung

wurden mit folgenden klinischen Parametern in Bezug gesetzt:

- Dauer des stationären Aufenthaltes
- BPRS ("Gesamtscore")
- ANDP
- ANER
- THOT
- HOST
- ACTV

Untersuchte Parameter	Depr. Patienten (n = 19) $\bar{x} \pm SD$	Kontrollgruppe (n = 19) $\bar{x} \pm SD$	Signif.
Alter (aa)	50,8 $\pm$ 11,9	36,3 $\pm$ 14,3	p<0,05
Liqu.g.eiw. (mg%)	43,5 $\pm$ 12,7	33,3 $\pm$ 12,3	p<0.05
Liqu.alb. (rel.%)	61,1 $\pm$ 3,4	61,1 $\pm$ 2,9	n.s.
α_1 -Globulin (rel.%)	4,0 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,7	n.s.
α_2 -Globulin (rel.%)	5,3 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,5	n.s.
β_1 -Globulin (rel.%)	15,2 $\pm$ 2,3	15,2 $\pm$ 1,9	n.s.
β_2 -Globulin (rel.%)			
γ -Globulin (rel.%)	10,6 $\pm$ 1,8	10,1 $\pm$ 1,5	n.s.
Zellzahl im Liquor ₃ (1/3/mm)	19,9 $\pm$ 68,9	4,8 $\pm$ 4,2	n.s.
β -Endorphin (pg/0,1ml)	10,7 $\pm$ 3,4	12,2 $\pm$ 3,9	n.s.
Cortisol (μ g/100ml)	0,67 $\pm$ 0,35	0,49 $\pm$ 0,23	n.s.
CT (1=normal, 2=grenzwertig, 3=abnorm)	1,9 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 1,6	n.s.

Tab.Nr.1: Untersuchte Parameter im Vergleich zwischen
Patienten mit einer endogenen Depression und
neurotischen und psychopathischen Patienten.

Dabei ergaben sich folgende signifikante Korrelationen:

4.2.1 α_1 -Globulinfraktion und Psychopathologie

α_1 -Globulin im Liquor - BPRS: $r = 0,58$; $p < 0,01$

α_1 -Globulin im Liquor - ANER: $r = 0,56$; $p < 0,01$

α_1 -Globulin im Liquor - HOST: $r = 0,52$; $p < 0,01$

4.2.2 Dauer des stationären Aufenthaltes und Liquor- γ -Globulin

Hierbei wurde festgestellt, daß diejenigen endogen depressiven Patienten, die einen höheren γ -Globulinspiegel im Liquor hatten, durchschnittlich auch länger stationär behandelt wurden.

Dieses Ergebnis wies bei $r = 0,50$ eine Signifikanz von $p < 0,05$ auf.

(s. Abb. Nr.6)

4.2.3 β -Endorphinspiegel im Liquor und ACTV

Bei den endogen depressiven Patienten mit einem höheren β -Endorphinspiegel im Liquor wurde im Mittel mehr Aktivierung verzeichnet.

Dieses Ergebnis wies eine Signifikanz von $p < 0,01$ bei $r = 0,79$ auf.

(s. Abb. Nr.7)

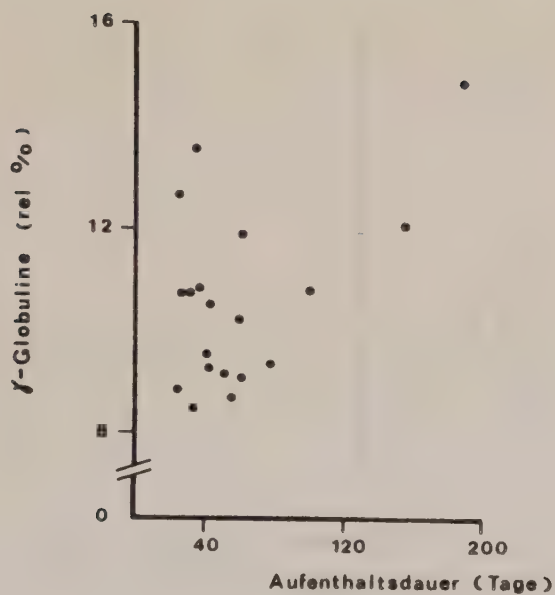


Abb.Nr.6: Beziehung zwischen dem γ -Globulinspiegel im Liquor cerebrospinalis und der stationären Aufenthaltsdauer bei endogen depressiven Patienten.

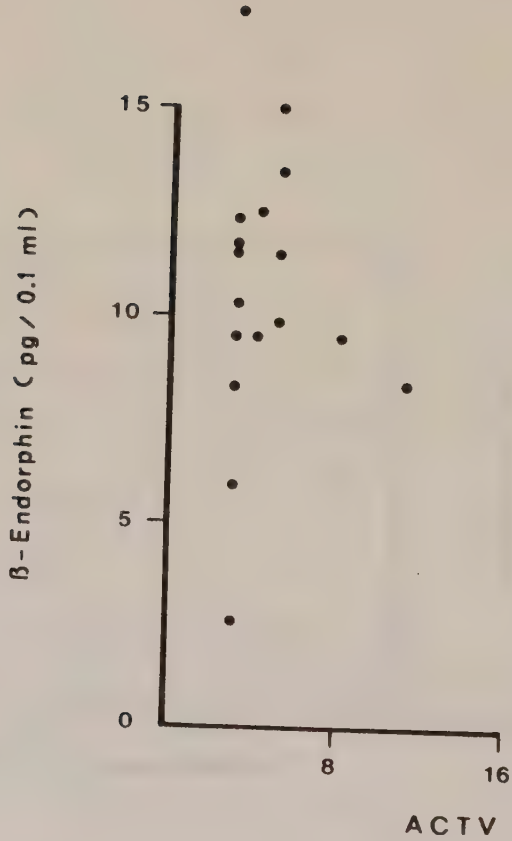


Abb. Nr.7: Beziehung zwischen dem β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis und dem BPRS "Subscore" ACTV bei endogen depressiven Patienten.

4.2.4 Cortisolspiegel im Liquor und ANDP

Die endogen depressiven Patienten, die einen höheren Cortisolspiegel im Liquor hatten, waren im Schnitt ängstlicher und depressiver.

Zwischen dem Cortisolspiegel im Liquor und dem BPRS-"Subscore" ANDP ergab sich eine Korrelation, die zwar nicht signifikant ist, aber einen Trend anzeigen könnte:

$$r = 0,30; p < 0,10$$

(s. Abb. Nr.8)

4.3 Unterteilung des endogen depressiven Patientenkollektivs

Diese erfolgte anhand der organischen Befunde und der Psychopathologie.

4.3.1 organische Befunde

10 Patienten mit organischen Auffälligkeiten (s. Punkt 3.4.1) wurden mit 9 Patienten verglichen, die ohne Befund waren.

Dabei stellte sich heraus, daß bei den 10 Patienten mit organischen Auffälligkeiten die Werte des BPRS höher ausfielen, bis auf die beiden "Subscores" THOT und HOST, die bei beiden Gruppen ungefähr gleich waren. Es ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede:

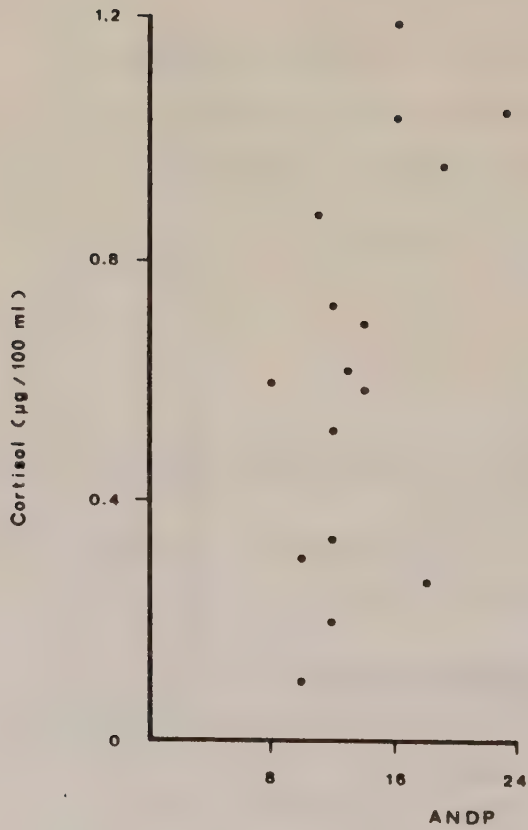


Abb. Nr.8: Beziehung zwischen dem Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis und dem BPRS-"Subscore" ANDP bei endogen depressiven Patienten

- BPRS: $t = 1,419$; nicht signifikant
- ANDP: $t = 1,468$; nicht signifikant
- ANER: $t = 1,997$; $p < 0,10$
- ACTV: $t = 1,642$; nicht signifikant
- HOST: $t = 0,442$; nicht signifikant
- THOT: $t = 0,778$; nicht signifikant.

Auch die Aufenthaltsdauer war bei denjenigen Patienten mit organischen Auffälligkeiten länger, als bei den anderen Patienten, die ohne Befund waren.

Das Ergebnis wies jedoch keine Signifikanz auf:

$t = 1,366$.

(s. Tabelle Nr.2)

4.3.2 Psychopathologie

Es wurden 10 Patienten, die nach dem BPRS als sehr depressiv eingestuft wurden, 9 Patienten gegenübergestellt, die nach dieser Einteilung weniger depressiv waren (s. Punkt 3.4.2).

Als Resultat ergab sich, daß bei den stark depressiven Patienten der Cortisolsiegel: $t = 0,347$; $p < 0,10$

das Gesamteiweiß : $t = 0,137$; $p < 0,10$

das Alter : $t = 0,247$; $p < 0,10$

höher waren. Die CT-Beurteilung fiel ebenfalls besser für dieses Personenkollektiv aus.

Der β -Endorphinsiegel war bei den stark depressiven Patienten gering erhöht. Die Zellzahl im Liquor, die Albumin- und die γ -Globulinfraktion waren ungefähr gleich bei beiden Gruppen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind der Tabelle Nr.3 zu entnehmen.

Patienten mit organischem Befund n=10 $\bar{x} \pm SD$			Patienten ohne organischen Befund n=9 $\bar{x} \pm SD$	Signif.
BPRS	40	$\pm 10,8$	33,9	$\pm 7,4$ n.s.
ANDP	15,5	$\pm 5,8$	12,5	$\pm 2,7$ n.s.
ANER	10,7	$\pm 3,8$	7,5	$\pm 3,1$ p<0,10
THOT	5,0	$\pm 1,3$	5,7	$\pm 2,4$ n.s.
HOST	3,7	$\pm 1,0$	4,0	$\pm 1,8$ n.s.
ACTV	5,6	$\pm 3,1$	3,9	$\pm 1,0$ n.s.
Aufent- haltsd. in dd	71,9	$\pm 54,8$	45,9	$\pm 23,6$ n.s.

Tab. Nr.2: Gegenüberstellung der Psychopathologie und
Aufenthaltsdauer von Patienten mit organischem
Befund und Patienten ohne organischen Befund.

sehr depressive Patienten (ANDP > 12)		etwas depressive Patienten (ANDP<12)	Signif.
n=10		n=9	
$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$	
Alter (aa)	54,4 $\pm$ 13,9	47,6 $\pm$ 10,3	n.s.
Liqu.g.eiw. (mg%)	48,4 $\pm$ 10,7	39,1 $\pm$ 13,3	n.s.
Liqu.alb. (rel.%)	60,4 $\pm$ 3,8	61,5 $\pm$ 3,2	n.s.
γ -Globulin (rel.%)	10,3 $\pm$ 1,2	11,0 $\pm$ 2,2	n.s.
Zellzahl im Liquor ₃ (1/3mm ³)	3,9 $\pm$ 1,6	3,5 $\pm$ 1,7	n.s.
β -Endorphin (pg/o,1ml)	5,6 $\pm$ 2,3	5,0 $\pm$ 1,0	n.s.
Cortisol (μ g/100ml)	71,5 $\pm$ 38,9	54,8 $\pm$ 36,4	n.s.
Erkrankungs- dauer (aa)	8,5 $\pm$ 13,3	8,7 $\pm$ 7,8	n.s.
CT-Bewertung	1,6 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,8	n.s.

Tab. Nr.3: Untersuchte Parameter im Vergleich zwischen
sehr depressiven (ANDP > 12) und
weniger depressiven Patienten (ANDP < 12).

5. D I S K U S S I O N

Ziele der Untersuchung waren:

- a) Unterschiede bezüglich organischer Parameter zwischen einem endogen depressiven Patientenkollektiv und einer Kontrollgruppe, bestehend aus neurotischen und psychopathischen Patienten aufzuzeigen.
- b) Korrelationen der organischen Variablen mit psychopathologischen Befunden innerhalb der endogen depressiven Patientengruppe zu ermitteln.

Die Patientenzahl war mit 19 je Gruppe gering und die Varianz bzw. Streuung einiger Variabler war groß; hieraus folgt, daß ein Typ II-Fehler auftreten könnte. In diesem Fall wäre ein tatsächlich bestehender Unterschied zwischen dem endogen depressiven Patientengut und der Kontrollgruppe statistisch nicht nachzuweisen.

Die Kontrollgruppe, die aus neurotischen und psychopathischen Patienten bestand ist nicht so geeignet wie ein Kollektiv von "Normalpersonen".

Allerdings sollte auch erwähnt werden, daß die Kontrollpersonen die gleichen Lebensumstände und die gleiche Ernährung wie das zu untersuchende Patientengut hatte. Es kann also davon ausgegangen werden, daß bezüglich äußerer Faktoren, für beide Gruppen annähernd die gleichen Bedingungen herrschten.

Die Ermittlung der Psychopathologie erfolgte mit Hilfe des BPRS, was ein subjektives Verfahren darstellt, da es in gewisser Weise vom Untersucher abhängig ist.

Die vorliegende Studie muß in einem größeren Zusammenhang gesehen werden. Das Krankengut, das einer Liquorpunktion unterworfen wurde war heterogen, d.h. es waren neben endogen depressiven auch schizophrene Patienten darunter. Deswegen schien zur Erhebung der Psychopathologie der BPRS am besten geeignet.

5.1. Vergleich organischer Befunde von dem endogen depressiven Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe

5.1.1 Liquoreiweiß und Zellzahl im Liquor

Es ergaben sich Übereinstimmend mit einer Arbeit (22) signifikant höhere Werte für das Liquorgesamteiweiß bei den endogen depressiven Patienten. Die einzelnen Werte lagen bei 17 - 75 mg%. Der Normbereich liegt bei 10 - 35 mg%.

Das endogen depressive Patientenkollektiv hatte ein signifikant höheres Lebensalter, als die Kontrollgruppe. In der Literatur (13) wird ein Zusammenhang zwischen Alter und Liquorgesamteiweiß diskutiert und es besteht die berechtigte Annahme, daß mit höherem Lebensalter auch das Liquorgesamteiweiß steigt.

Der höhere Liquorgesamteiweißspiegel bei den endogen depressiven Patienten könnte also auch auf das höhere Alter zurückzuführen sein.

Es wurde in keiner Elektrophoresefraktion ein Unterschied zwischen endogen depressiven Patienten und der Kontrollgruppe gefunden. In der Literatur gibt es allerdings Hinweise auf eine Erhöhung der γ -Globuline im Liquor (14,17,22).

Ein Problem von großer Bedeutung ist die Blut-Liquor-Schrankenstörung. Das Konzentrationsgefälle, das für die meisten Proteine zwischen Serum und Liquor besteht, hängt von den hydrodynamischen Radien ab. Für Routineuntersuchungen sind die Serum/Liquor-Quotienten von Albumin und γ_2 -Makroglobulin verlässliche Parameter zur Beurteilung des Funktionszustandes der Blut-Liquor-Schranke.

Eine Abweichung der Serum/Liquor-Immunglobulinquotienten wird in den Fällen beobachtet, in denen es zu einer lokal autochtonen Immunglobulinsynthese kommt.

Die beschriebene Methode ermöglicht eine quantitative Differenzierung zwischen der lokal produzierten und der passiv aus dem Serum hindurchgetretenen Immunglobulinfraktion.

Es empfiehlt sich also, um eine Entscheidung treffen zu können- autochton gebildete oder vom Serum in den Liquor Übergetretene Immunglobuline- diese Serum/Liquorquotienten zu ermitteln.

Diese wichtige Untersuchung konnte aus labor-technischen Gründen noch nicht vorgenommen werden.

In der Liquorzellzahl haben sich die endogen depressiven Patienten nicht von der Kontrollgruppe unterschieden. Die Werte lagen alle, außer bei einem Patienten mit $263/3/\text{mm}^3$ Zellen, im Normbereich.

5.1.2 β -Endorphinspiegel im Liquor cerebrospinalis

Die Autoren Terenius et al. (46) berichteten in ihrer 1979 veröffentlichten Arbeit von einer Erhöhung der Opiataktivität im Liquor. Dieses Resultat konnte von Naber et al. (32,33) und Gerner et al. (18) nicht bestätigt werden. Die Gruppen fanden bei einer größeren Anzahl von endogen depressiven Patienten keine Erhöhung der Opiataktivität. Auch der ebenfalls untersuchte β -Endorphinspiegel zeigte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine Abweichung. Die vorliegende Studie stimmt mit diesem Befund überein.

In der Literatur finden sich auch Arbeiten, die sich nur mit dem β -Endorphinspiegel im Plasma depressiver Patienten auseinandergesetzt haben.

Zwei davon beschrieben eine Erhöhung des β -Endorphinspiegels im Plasma depressiver Patienten (5,42) und eine fand eine signifikante Erniedrigung (37). Andere Studien, die zu diesem Thema verfaßt wurden, gaben keinen Hinweis auf eine Veränderung des β -Endorphinspiegels bei depressiven Patienten (1,15,24,33).

Es sollte allerdings berücksichtigt werden, daß die Endorphinkonzentration vom Alter, Geschlecht, Menstruationszyklus, medikamentöser Therapie, motorischer Aktivität, Streß, circadianer und saisonaler Rhythmik und einer episodischen Sekretion abhängig ist.

Es resultiert also trotz optimaler Standardisierung in Bezug auf Entnahme und Aufarbeitung der zu untersuchenden Probe eine beträchtliche inter-individuelle Variation, die eine hohe Zahl von Patienten und Versuchspersonen erforderlich macht, um etwaige Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufzudecken.

Eine zusätzliche Unsicherheit liegt in der unterschiedlichen Bestimmungsmethodik: Der Radioreceptorassay (RRA) mißt unspezifisch alle Substanzen, die vom Opiatrezeptor gebunden werden; der Radioimmunoassay (RIA) hingegen beruht auf der spezifischen Reaktion mit einem individuellen Endorphin, wie z.B. dem β -Endorphin. Aus dem bisher gesagten geht hervor, daß noch keine sichere Aussage bezüglich der Unterschiede der β -Endorphinkonzentration von endogen depressiven Patienten und "Normalpersonen" möglich ist. Es ist notwendig, die Meßmethoden zu verfeinern, die Auswahl des Patientengutes weiter zu standardisieren und eine möglichst große Gruppe von Versuchspersonen heranzuziehen.

5.1.3 Cortisolspiegel im Liquor cerebrospinalis

Die Autoren Sachar et al. (43) haben 1976 von einer Erhöhung des Cortisolspiegels im Serum endogen depressiver Patienten berichtet.

Diese Befunde wurden durch die Studien von Carrol et al. (10,11) unterstützt. Daraus geht hervor, daß bei depressiven Patienten die Suppression durch das künstliche Steroid Dexamethason häufig nicht in dem Maße möglich ist wie bei gesunden Probanden.

In dieser Studie konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen dem endogen depressiven Patientengut und einer Kontrollgruppe ermittelt werden, aber es war eine Tendenz zu erkennen, die auf eine Erhöhung des Cortisolspiegels bei endogen depressiven Patienten hinweisen könnte.

Hierbei muß aber bedacht werden, daß die Kontrollgruppe, die aus psychopathischen und neurotischen Patienten bestand, nicht besonders geeignet war, um etwaige Differenzen in der Cortisolsekretion aufzudecken; denn unter der neurotischen Kontrollgruppe befanden sich auch Patienten mit einer neurotischen Depression und ein erhöhter Cortisolspiegel ist nicht pathognomisch für eine endogen depressive Erkrankung, sondern für alle Formen der Depression.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß es auch bei einer kurzdauernden Depression zu einer Erhöhung der Cortisolausschüttung kommen kann.

Dies wird auch in der Studie von Naber et al.

(34) bei Patienten beschrieben, die sich einer Herzoperation unterzogen hatten.

Die Mehrzahl der Arbeiten, die auf diesem Gebiet geleistet wurden bezogen sich auf Messungen des Cortisolspiegels im Plasma oder Serum (2,16,43,47).

In der Literatur fanden sich zwei Autoren, die Liquorstudien zu diesem Thema verfaßten (9,19). Sie kamen zu dem Ergebnis, daß bei depressiven Patienten die Cortisolkonzentration im Liquor erhöht ist.

Gerner et al. (9) stellten auch fest, daß die Cortisolspiegel im Liquor und im Serum korrelieren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Serum-Cortisolspiegel nicht berücksichtigt.

Man kann aufgrund der geleisteten Forschung nur annehmen, daß mit einer großen Wahrscheinlichkeit bei den endogen depressiven Patienten die Cortisolkonzentration erhöht ist, aber um beweisende Ergebnisse zu erbringen, bedarf es noch weiterer Forschung an einem größeren Patientenkollektiv.

5.1.4 Schädel-Computertomogramm

In dieser Studie wurde von 15 der insgesamt 19 endogen depressiven Patienten ein CT angefertigt. Im Kontrollkollektiv wurden nur 13 von 19 Patienten mit Hilfe des CT untersucht.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Beurteilung des CT der endogen depressiven Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. Dennoch fielen 1/3 der endogen depressiven Patienten durch ein abnormes CT auf;hingegen wies nur 1/7 der Patienten in der Kontrollgruppe ein abnormes CT auf.

Dieser Befund deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Veränderungen des CT im Sinne einer peripheren und/oder zentralen Atrophie bei der depressiven Erkrankung (24,27,41,45).

In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings nicht eruiert, um welche Art von Atrophie es sich handelte.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß Atrophiezeichen mit dem Alter der Patienten korrelieren.

In dieser Studie wurde in Übereinstimmung mit der Literatur (30) festgestellt, daß die endogen depressiven Patienten mit einem normalen CT-Befund durchschnittlich um 6 Jahre jünger waren, als diejenigen mit einem abnormen CT.

In der Kontrollgruppe waren auch die Probanden mit einer abnormen CT-Beurteilung älter.

In dieser Studie wurde nicht berücksichtigt, ob von den endogen depressiven Patienten einige unter Wahnvorstellungen litten. Die Autoren Targum et al.

(45) hingegen berichteten, daß 20 depressive Patienten mit Wahnvorstellungen gegenüber 18 depressiven Patienten ohne Wahnvorstellungen dazu tendierten größere Ventrikel im CT zu zeigen. 5 davon hatten abnorm vergrößerte Ventrikel, dagegen zeigte kein Patient ohne Wahnvorstellungen eine abnorme Vergrößerung.

Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse kann zwar angenommen werden, daß depressive Patienten vermehrt Atrophiezeichen im CT zeigen, um aber Gewißheit zu erlangen bedarf es noch weiterer Arbeiten auf diesem Gebiet, um durch ein größeres Patientenkollektiv die ermittelten Befunde bestätigen zu können.

5.2 Beziehung zwischen organischen-und klinischen Variablen bei den endogen depressiven Patienten

5.2.1 α_1 -Globulinfraktion im Liquor und Psychopathologie

Die Liquorelektrophoresefraktion α_1 -Globulin korrelierte mit dem "Gesamtscore" des BPRS und mit den "Subscores" ANER und HOST. Dieses Ergebnis ist zwar signifikant, aber jede Diskussion möglicher Zusammenhänge wäre derzeit noch spekulativ.

5.2.2 γ -Globulinfraktion im Liquor und stationäre Aufenthaltsdauer

Es wurde festgestellt, daß die endogen depressiven Patienten, die einen höheren γ -Globulinspiegel aufwiesen auch länger stationär behandelt wurden. Die Auswertung der Daten ergab eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Um aus diesem Ergebnis eine mögliche klinische Relevanz schließen zu können, bedarf es noch weiterer Forschung.

Wie unter Punkt 4.1.2.4 schon beschrieben, liegt bei den endogen depressiven Patienten keine deutliche Erhöhung der γ -Globuline gegenüber dem Kontrollkollektiv vor, aber es könnte sich um subklinische Veränderungen handeln, die mit der Liquorelektrophorese nicht nachzuweisen waren.

Sicher spielen auch soziale Faktoren eine Rolle, die den Patienten veranlassen den Klinikaufenthalt einer Entlassung vorzuziehen. Dieses Ergebnis sollte aber trotzdem durch zusätzliche Arbeiten abgeklärt werden.

5.2.3 β -Endorphinkonzentration im Liquor und ACTV

Bei den depressiven Patienten mit einem höheren β -Endorphinspiegel im Liquor wurde im Mittel mehr Aktivierung verzeichnet.

Dieses Ergebnis von relativ hoher Signifikanz ($p < 0,01$) könnte ein Streßphänomen widerspiegeln; die erhöhte motorische und psychische Erregung führte demnach zur hormonellen Stimulation.

Naber et al. (35) und Colt et al. (12) berichteten in ihren Studien von einer Erhöhung des β -Endorphinspiegels in Streßsituationen.

Dieses Ergebnis sollte durch weitere spezifischere Untersuchungen verifiziert werden.

5.2.4 Cortisolkonzentration im Liquor und Depression

Die endogen depressiven Patienten, die einen höheren Cortisolspiegel im Liquor zeigten, waren im Schnitt ängstlicher und depressiver. Das Resultat lag zwar unter dem Signifikanzniveau, könnte aber einen Trend anzeigen, der den in der Literatur angegebenen Zusammenhang (9,19) zwischen der Depression und der erhöhten Cortisolkonzentration im Liquor bestätigen würde.

Ein Problem liegt in der Messung des Cortisolspiegels; hierbei kann zwar der tageszeitliche Rhythmus berücksichtigt werden, aber nicht die episodische Sekretion.

Um signifikante Ergebnisse zu erhalten, müßte man ein sehr großes Patientenkollektiv untersuchen, damit die interindividuellen Unterschiede ausgeglichen würden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden die Variablen Zellzahl im Liquor, Liquor-Eiweiß, Liquor-Cortisolspiegel, Liquor- β -Endorphinspiegel und Hirnatrophie, klassifiziert durch ein Computertomogramm des Kopfes, bei 19 Patienten mit einer endogenen Depression und bei einer Kontrollgruppe, bestehend aus 19 Patienten mit Neurosen und Psychopathien bestimmt.

Außerdem wurden innerhalb der Gruppe der endogen depressiven Patienten diese obengenannten organischen Variablen mit den klinischen Parametern Aufenthaltsdauer und Psychopathologie korreliert.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den endogen depressiven Patienten und der Kontrollgruppe betraf das Gesamteiweiß im Liquor, das bei den endogen depressiven Patienten erhöht war.

Der Liquor-Cortisolspiegel war bei den endogen depressiven Patienten zwar ebenfalls erhöht, wegen einer erheblichen interindividuellen Variation lag das Ergebnis aber unter dem Signifikanzniveau.

Bei der Korrelation organischer und klinischer Variabler innerhalb der Gruppe der endogen depressiven Patienten ergaben sich einige signifikante Beziehungen (α -Globulin zu BPRS "Gesamtscore" und zu "Subscores" Anergie und Feindseligkeit; γ -Globulin zur Dauer des stationären Aufenthaltes.). Diese signifikanten Zusammenhänge können bei der Vielzahl von Korrelationen aber zufälliger Natur sein und sind nur von fraglicher klinischer Relevanz. Außerdem ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen dem β -Endorphinspiegel im Liquor und dem BPRS "Subscore" Aktivierung, die wahrscheinlich einem Streßeffekt entspricht. Der in der Literatur oft dokumentierte Zusammenhang zwischen Depression und der Cortisolhypersekretion wurde in der vorliegenden Arbeit zwar nicht durch signifikante Resultate belegt; ein entsprechender Trend aber wurde gefunden. Insgesamt zeigt diese Arbeit, daß die untersuchten organischen Variablen nicht zwischen endogen depressiven Patienten und einer Kontrollgruppe diskriminieren und ebenfalls nicht mit klinischen Parametern korrelieren.

7. L I T E R A T U R N A C H W E I S

1. Alexopoulos, G.S., Inturrisi, C.E., Lipman, R., Frances, R., Haycox, J., Dougherty, J.H., Roussier, J.:
"Plasma immunoreactive β -endorphin levels in depression."
Arch. Gen. Psychiatry 40: 1983, 181-183
2. Asnis, G.M., Sacher, E.J., Halbreich, U.:
"Cortisol secretion and dexamethasone response in depression."
Am. J. of Psychiatry 138: 1981, 1218-1224
3. Benkert, O.: "Biochemische Grundlagen der Depression".
Klinische Wochenschrift 57: 1979, 651-660
4. Boghos, I., Woolf, P.D., Howard, P.I.:
"Plasma ACTH levels in depression before and after recovery:
relationship to the dexamethasone depression test."
Psychiatry Research 10: 1983, 175-181
5. Brambilla, F., Genazzini, A.P., Facchinetti, F., Parrini, D., Petraglia, F., Sacchetti, E., Scarone, S., Guastalla, A., D'Antona, N.:
" β -endorphin and β -lipoprotein plasma levels in chronic schizophrenia, primary affective disorders and secondary affective disorders."
Psychoneuroendocrinology 6: 1981, 321-330

6. Brown, W.A., Shuey, I.: "Response to dexamethasone and subtype of depression."
Arch. of gen. Psychiatry 37: 1980, 797-801
7. Brown, W.A., Johnstone, R., Mayfield, D.:
"The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting. Relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment."
Am. J. of Psychiatry 136: 1980, 543-550
8. Bunney, W.E., Post, R.M., Anderson, A.E., Kopanda, R.T.:
"A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness."
Comm. Psychopharmacol. 1: 1977, 393-405
9. Carrol, B.J., Curtis, G.C., Mendels, J.: "Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression."
Psychological Medicine 6: 1976, 235-242
10. Carrol, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A., Haskett, R.F., James, N., Kronpol, Z., Lohr, N., Steiner, M., De Vigne, J.A., Young, E.A.: "A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia - standardization, validation and clinical utility."
Arch. of gen. Psychiatry 38: 1981, 15-21

11. Carrol, B.J., Martin, F.J.R., Davis, B.M.: "Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness."
Brit. Med. Journal 3: 1968, 285-291
12. Colt, E.W.D., Wardlaw, S.L., Frantz, A.G.: "The effect of running on plasma β -endorphin."
Life Sciences 28: 1981, 1637
13. Davson, H.: "Physiology of the cerebrospinal fluid".
Churchill, London, 1967, 273
14. Dencker, S.J., Malen, U.: "Protein Pattern of cerebrospinal fluid in mental disease."
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 203: 1968, 105-109
15. Emmrich, H.M., Höllt, V., Kissling, W., Fischler, M., Laspe, H., Heinemann, H., Zerrsen, D.V., Herz, A.:
" β -endorphin like immunoreactivity in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia and other neuropsychiatric disorders."
Pharmakopsychiatry 12: 1979, 269-276
16. Fang, V.S., Tricon, B.J., Robertson, A., Meltzer, H.Y.:
"Plasma ACTH and cortisol levels in depressed patients: Relation to dexamethasone suppression test."
Life Sciences 29: 1981, 931-938

17. Fuller Torrey, E., Peterson, M.R., Brannon, W.T.,
Carpenter, W.L., Post, R.M., van Kammen, D.P.:
"Immunoglobulins and viral antibodies in psychiatric patients."
Brit. J. Psychiat. 132: 1978, 342-348
18. Gerner, R.H., Sharp B.: "CSF β -endorphin-immunoreactivity in
normal schizophrenic, depressed, manic and anorexic subjects."
Brain Research 237: 1982, 244-247
19. Gerner, R.H., Wilkins, J.N.: "CSF cortisol in patients with
depression, mania or anorexia nervosa and in normal subjects."
Am. J. of Psychiatry 140: 1983, 92-94
20. Hippius, H.: "Die Antidepressiva und ihre Indikationsgebiete."
Ther. Umsch. 25: 1968, 21-26
21. Holsboer, F., Bender, W., Benkert, O., Klein, H.E., Schmauss, M.:
"Diagnostic value of dexamethasone suppression test in
depression."
The Lancet II: 1980, 706
22. Hunter, R., Jones, M., Malleison, A.:
"Abnormal cerebrospinal fluid total protein and gamma-globulin
levels in 256 patients admitted to a psychiatric unit."
J. of neurol. Science 9: 1969, 11-38

23. Kalin, N.H., Risch, S.C., Janowski, D.S., Murphy, D.L.:
"Use of dexamethasone suppression test in clinical psychiatry."
J. of Clin. Psychopharmacology 1: 1981, 642-653
24. Kellner, C.H., Rubinow, R., Gold, P.W., Post, R.M.:
"Relationship of cortisol hypersecretion to brain CT-scan
alterations in depressed patients."
Psychiatry Research 8: 1983, 191-197
25. Kuhn, R.: "Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem
Iminodibenzylderivat."
Schweiz. Med. Wochenschrift 87: 1957, 1135-1140
26. Lindström, L., Widerlöv, E., Gunne, L.-M., Wahlström, A.,
Terenius, L.: "Endorphins in human cerebrospinal fluid:
Clinical correlations to some psychotic states."
Acta Psychiat. Scand. 57: 1978, 153-164
27. Luchin, D.J., Meltzer, H.J.: "Ventricular size and psychosis
in affective disorder."
Biol. Psychiatry 18: 1983, 1197-1198
28. Matthews, J., Greden, J., Watson, S.: "Plasma measures of
 β -endorphin-like immunoreactivity in depressives and other
psychiatric subjects."
Life Sciences 31: 1982, 1867-1870

29. Matussek, N.: "Stoffwechselfathologie der Schizophrenie und Zykllothymie."
Psychiatrie der Gegenwart Bd.I: Grundlagen und Methoden der Psychiatrie. 2. Auflage, Hrsg.: Kisher, K.P., Meyer, J.-E., Müller C.H., Strömgren, P.E., Springer 1979, Berlin
30. Meese W., Kluge W., Grumme T., Hophenmüller W.:
" CT evaluations of the CSF spaces of healthy persons."
Neuroradiology 19: 1983 , 131-136
31. Morris, J.B., Beck, A.T.: "The efficacy of antidepressant drugs."
Arch. Gen. Psychiatry 30: 1974, 667-674
32. Naber, D.: "Zur ätiologischen und therapeutischen Bedeutung von Endorphinen bei endogenen Psychosen."
Nervenarzt 54: 1983, 573-577
33. Naber, D., Pickar , D.: "The measurements of endorphins in body fluids."
Psychiatric Clinics of North America 6: 1983, 443-456
34. Naber, D., Schmidt-Habelmann, P., Bullinger, M., Neft, A., Büchler, A., Dietzfelbinger, A.: "Serum-Cortisol correlates with depression score after open-heart surgery."
Lancet I: 1983, 1052-1053

35. Naber, D., Bullinger, M., Zahn, T., Johnson, J., Huhtaniemi, P.,
Pickar, D., Cohen, R.M., Bunney, W.E.:
"Stress effects on β -endorphin and opioid activity levels in
human plasma. Relations to psychophysiological and psychological
variables."
Psychopharmacology Bulletin 17: 1981, 187
36. Naber, D., Pickar, D., Post, R.M., van Kammen, D.P., Waters, R.N.,
Ballenger, J.C., Goodwin, F.K., Bunney, W.E.:
"Endogenous opioid activity and β -endorphin immunoreactivity
in CSF of psychiatric patients and normal volunteers."
Am. J. of Psychiatry 138: 1981, 1457-1462
37. Nagel, S., Tegeler, J., Goertz, B.: "Serum-Konzentration des
 β -Endorphins bei schizophrenen und depressiven Erkrankungen."
Nervenarzt 63: 1982, 659-663
38. Overall, J.E., Gorham, D.R.: "The brief psychiatric rating scale."
Psychol. Rep. 10: 1962, 799-812
39. Pearlson, G.D., Veroff, A.E.: "Computerised tomographic scan
changes in manic-depressiv illness."
The Lancet II: 1981, 470
40. Pickar, D., Naber, D., Post, R.M., van Kammen, D.P., Ballenger, J.,
Rubinow, D., Waters, R., Kaye, W.H., Ebert, M.H., Bunney, jr.:
"Endogenous opioids and psychiatric illness: CSF-studies."
Brain Peptides and Hormones : 1982, 207-219

1. Rieder, R.O., Mann, L.S., Weinberger, D.R., van Kammen, D.P., Post, R.M.: "Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizo-affective and bipolar-affective disorder." Arch. Gen.Psychiatry 40: 1983, 735-739
2. Risch, S.C.: "β-Endorphin hypersecretion in depression: possible cholinergic mechanism." Biological Psychiatry 17: 1982, 1071-1079
3. Sachar, E.J., Hellman, L., Fukushima, D.K., Gallagher, T.F.: "Cortisol production in depressive illness: A clinical and biochemical clarification." Arch. of Gen. Psychiatry 23: 1971, 289-295
4. Schildkraut, J.J.: "Current status of the catecholamin hypothesis of affective disorders." Psychopharmacology: A generation of progress, Hrsg.: Lipton, M.A. Dimascio, A., Killiam, K.G., New-York, Raven Press, 1978, 1223-1234
5. Targum, S.D., Rosen, L.N., De Lisi, L.E., Weinberger, D.R., Citrin, C.M.: "Cerebral ventricular size in major depressive disorder: Association with delusional symptoms." Biological Psychiatry 18: 1983, 329-335

46. Terenius, L., Wahlström, A., Lindström, L., et al.:
"Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis."
Neurosci. lett. 3: 1976, 157-176
47. Vandewalle, J., Charles G., Mardens, Y, Mendlewicz, J.:
"Dexamethasone resistance and cortisol secretion in depressive
illness."
Biological Psychiatry 18: 1983, 385-389

8. D A N K S A G U N G

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hanns Hippus,
Direktor der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians Universität München.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. med. Manfred
Ackenheil.

Für die freundliche Betreuung danke ich vielmals
Herrn Dr. med. Dieter Naber von der Psychiatrischen
Universitätsklinik München.

Ebenso danke ich für die bereitwillige Unterstützung
Herrn Dr. med. Karl Einhäupl, Oberarzt im Klinikum
Großhadern.

Außerdem möchte ich Herrn Schwarz vom Psychologischen
Labor der Psychiatrischen Universitätsklinik München
für die Beratung bei dem statistischen Teil der Studie
bedanken.

Des weiteren danke ich auch herzlich den Damen vom
Labor für ihre Arbeit.

9. LEBENS LAUF

Am 13.11.1958 wurde ich, Martha Anna Ertl, als Tochter des Schreiners, Herrn Josef Ertl und seiner Ehefrau, Martha Ertl, geb.Reindl, in Gröbenzell Kreis Fürstenfeldbruck geboren.

In den Jahren von 1965-1969 besuchte ich in München die Grundschule der Englischen Fräulein und anschließend das wirtschaftswissenschaftlich ausgerichtete Bertolt-Brecht-Gymnasium.

Das Studium der Medizin nahm ich im Sommersemester 1979 an der Ludwig-Maximilians Universität München auf, wo ich im März 1981 die Ärztliche Vorprüfung absolvierte. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im März 1982 ab, den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im März 1984 und den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Mai 1985 ab. Approbation zum Arzt am 28. Mai 1985.

München, den

Martha Ertl

